

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-316531

(43) 公開日 平成4年(1992)11月6日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 49/657		7330-4H		
45/29				
49/697		7330-4H		
49/747	B	7330-4H		
49/753	C	7330-4H		

審査請求 未請求 請求項の数8(全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-246561

(22) 出願日 平成3年(1991)9月2日

(31) 優先権主張番号 9019192.5

(32) 優先日 1990年9月3日

(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(31) 優先権主張番号 9019193.3

(32) 優先日 1990年9月3日

(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(31) 優先権主張番号 9019194.1

(32) 優先日 1990年9月3日

(33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 390023685

シェル・インターナショナル・リサー

チ・マーチャツピー・ペー・ワイ

SHELL INTERNATIONAL

E RESEARCH MAATSCHA

PPIJ BESLOTEN VENNO

OTSHAP

オランダ国 2596 エイチ・アール、ハー

グ、カレル・ウアン・ピラントラン 30

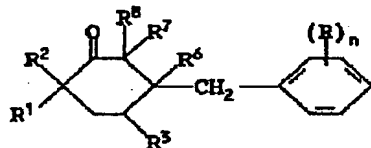
(74) 代理人 弁理士 川原田 一穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロヘキサノン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I) :



(I)

【式中、nは0～5の整数を示し；各Rはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルカノイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、カルバモイル、アルキルアミド、シクロアルキルもしくはフェニル基を示し；R¹、R²およびR³は独立して水素原子もしくは

はアルキル基を示し；R⁵およびR⁷は一緒になって単一の炭素-炭素結合またはエポキシ基を示し；R⁶は水素原子もしくはヒドロキシル基を示し；ただしR⁵とR⁷とが一緒になってエポキシ基を示せばR⁶は水素原子を示す】のシクロヘキサノン誘導体、およびその製造方法。

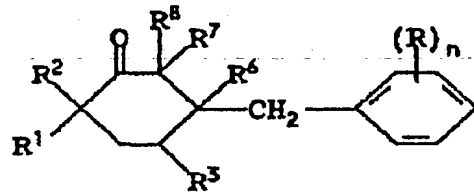
【効果】式(I)の化合物は、或る種の殺菌活性シクロペンタン誘導体の製造に際し中間体として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式：

* 【化1】

*



(I)

〔式中、nは0～5の整数を示し；各Rはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルカノイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、カルバモイル、アルキルアミド、シクロアルキルもしくはフェニル基を示し；R¹、R²およびR³は独立して水素原子もしくはアルキル基を示し；R⁶およびR⁷は一緒になって単一の炭素-炭素結合またはエポキシ基を示し；R⁴は水素原子もしくはヒドロキシル基を示し；ただしR⁶とR⁷とが一緒になってエポキシ基を示せばR⁴は水素原子を示す〕の化合物。

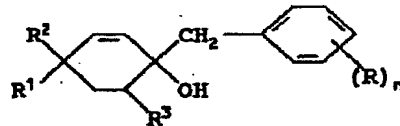
【請求項2】 R¹、R²およびR³が独立して水素原子10 ※もしくはC₁-4アルキル基を示す請求項1に記載の化合物。【請求項3】 R¹、R²およびR³が独立して水素原子もしくはメチル基を示す請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】 Rがハロゲン原子を示す請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】 nが1であり、Rが塩素原子を示し、R¹およびR²が両者とも水素原子を示しまたは両者ともメチル基を示し、R³が水素原子もしくはメチル基を示す請求項1～4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】 (a) 一般式：

【化2】



(II)

〔式中、n、R、R¹、R²およびR³は上記の意味を有する〕の化合物を酸の存在下に酸化剤と反応させて、R⁶とR⁷とが一緒になって単一の炭素-炭素結合を示しかつR⁴が水素原子を示す式Iの化合物を生成させ；

(b) 所望ならば、工程(a)で生成された式Iの化合物を塩基の存在下に過酸化水素と反応させて、R⁶とR⁷とが一緒になってエポキシ基を示しかつR⁴が水素原子を示す式Iの化合物を生成させ；

(c) 所望ならば、工程(b)で生成された式Iの化合物を極性溶剤の存在下に一般式：

MOR⁵ (III)

〔式中、R⁵は水素原子またはアルキルもしくはシクロアルキル基を示し、Mはアルカリ金属原子を示す〕の化合物と反応させて、R⁶とR⁷とが一緒になって単一の炭素-炭素結合を示しかつR⁴がヒドロキシル基を示す★

★式Iの化合物を生成させることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の式Iを有する化合物の製造方法。

【請求項7】 工程(a)における酸化剤がアルカリ金属重クロム酸塩である請求項6に記載の方法。

【請求項8】 工程(c)における極性溶剤が一般式：

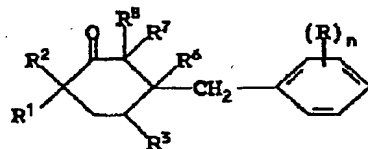
R⁵OH (IV)〔式中、R⁵は請求項6に記載の意味を有する〕の化合物である請求項6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、殺菌活性シクロペンタン誘導体の製造に際し中間体として有用である或る種のシクロヘキサノン誘導体およびその製造方法に関するものである。

【0002】本発明によれば、一般式：

【化3】



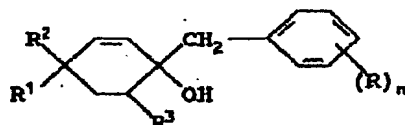
(I)

〔式中、nは0～5の整数を示し；各Rはハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、ハロア

3

ルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコシカルボニル、カルボキシル、アルカノイル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、カルバモイル、アルキルアミド、シクロアルキルもしくはフェニル基を示し； R^1 、 R^2 および R^3 は独立して水素原子もしくはアルキル基を示し； R^6 および R^7 は一緒になって単一の炭素-炭素結合またはエポキシ基を示し； R^8 は水素原子もしくはヒドロキシル基を示し；ただし R^6 と R^7 とが一緒になってエポキシ基を示せば R^8 は水素原子を示すの化合物が提供される。

【0003】上記置換基のいずれかがアルキル置換基を示し或いは含む場合、これは直鎖もしくは分枝鎖とすることができ、12個まで、好ましくは6個まで、特に4*



(II)

【式中、 n 、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記の意味を有する】の化合物を酸化剤と反応させて、 R^6 と R^7 とが一緒になって単一の炭素-炭素結合を示しかつ R^8 が水素原子を示す式 I の化合物を生成させ；

【0005】(b) 所望ならば、工程 (a) で生成された式 I の化合物を塩基の存在下に過酸化水素と反応させて、 R^6 と R^7 とが一緒になってエポキシ基を示しかつ R^8 が水素原子を示す式 I の化合物を生成させ；

(c) 所望ならば、工程 (b) で生成された式 I の化合物を極性溶剤の存在下に一般式：

$$MOR^5$$

(III)

【式中、 R^5 は水素原子またはアルキル、好ましくは C_{1-6} 第三アルキル、特に C_{1-6} 第三アルキル、もしくはシクロアルキル、好ましくは C_{3-6} シクロアルキル基を示し、 M はアルカリ金属、好ましくはナトリウムもしくはカリウム原子を示す】の化合物と反応させて、 R^6 と R^7 とが一緒になって単一の炭素-炭素結合を示しかつ R^8 がヒドロキシル基を示す式 I の化合物を生成させることを特徴とする。

【0006】好ましくは、工程 (a) における酸化剤はクロム (VI) 塩、たとえばアルカリ金属重クロム酸塩、特に重クロム酸ナトリウムまたは重クロム酸カリウムである。酸化剤としてアルカリ金属重クロム酸塩を使用する場合、反応は好ましくは酸の存在下に行なわれる。さらに、酸を希硫酸とするのが好ましく、希硫酸が特に好適である。工程 (a) は便利には溶剤の存在下に行なうことができる。適する溶剤はエーテル、たとえばジエチルエーテルを包含する。或いは、酸は溶剤として作用することもできる。反応は、好適には $0 \sim 70^\circ\text{C}$ 、好ましくは $10 \sim 60^\circ\text{C}$ の範囲の温度で行なわれる。

【0007】好ましくは、工程 (b) における塩基は無

4

*個までの炭素原子を有することができる。シクロアルキル置換基は3～8個、好ましくは3～6個の炭素原子を有することができる。 R^1 、 R^2 および R^3 は独立して水素原子または C_{1-6} アルキル、特にメチル基を示すことが好ましい。好ましくは、 R はハロゲン、特に塩素原子を示す。式 I の特に好適な化合物の種類は n が1であり、 R が塩素原子（好ましくはフェニル環の4-位置にて置換される）を示し、 R^1 および R^2 が両者とも水素原子を示し或いは両者ともメチル基を示し、 R^3 が水素原子もしくはメチル基を示すものである。

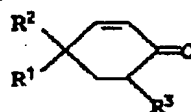
【0004】さらに本発明は、上記式 I の化合物の製造方法をも提供し、この方法は (a) 一般式：

【化4】

機塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは第四水酸化アンモニウムである。工程 (b) は、便利には溶剤の存在下に行なうことができる。適する溶剤はアルコール、たとえばメタノール、エタノール、特に t -ブタノールを包含する。好適には反応は $-10 \sim 60^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 50^\circ\text{C}$ の範囲の温度で行なわれる。工程 (c) における極性溶剤はアルコール、好ましくは C_{1-6} 、特に C_{3-6} 第三級アルコールであることが好ましい。溶剤としてアルコールを使用する場合、アルコールにおけるアルキル部分は式 III の化合物における R^5 と同じであることが好ましい。たとえば式 III の化合物がカリウム t -ブトキシドであれば、アルコールは t -ブタノールであることが好ましい。反応は、便利には $30^\circ\text{C} \sim$ 溶剤の還流温度の範囲の温度で行なわれる。

【0008】式 II の化合物は、便利には式：

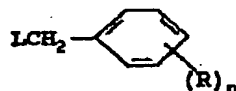
【化5】



(IV)

【式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記の意味を有する】の化合物を一般式：

【化6】

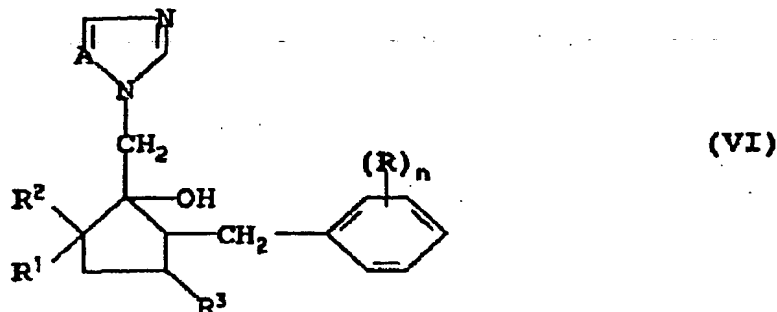


(V)

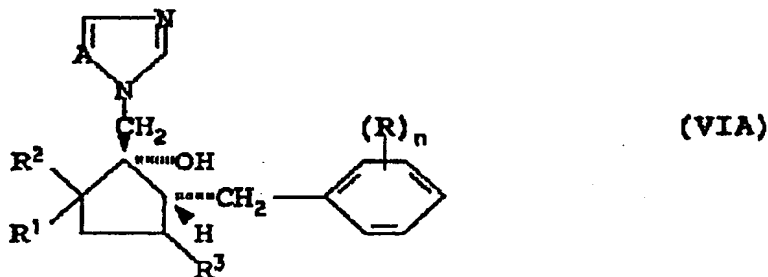
【式中、 R および n は上記の意味を有し、 L は有機金属基、たとえばリチウムまたは基 $-MgHa1$ （ここで $H a 1$ は塩素もしくは臭素原子を示す）を示す】の化合物と反応させて製造することができる。式 II の化合物およ

6

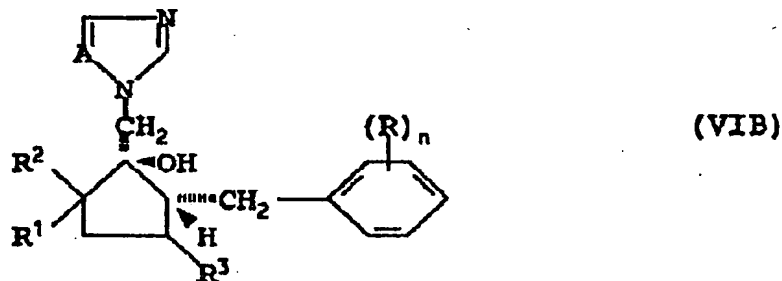
【化7】



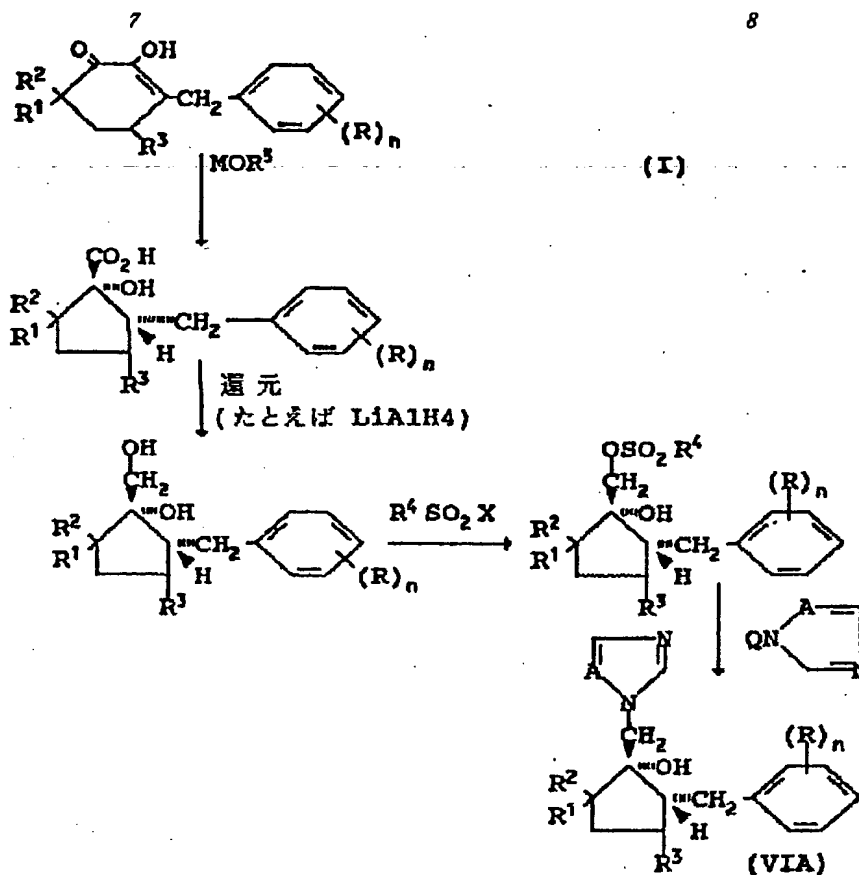
【化8】



【化9】



【化10】



【0013】上記反応式において n 、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 M および A は上記の意味を有し、 R^4 は適宜置換されたアルキルもしくはアリール基、好ましくは C_{1-4} アルキルもしくはフェニル基を示し、それぞれ必要に応じハロゲン原子、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルボキシル、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、カルバモイル、 C_{1-4} アルキルアミド、 C_{6-8} シクロアルキルおよびフェニル基から選択される1個もしくはそれ以上の置換基により置換され、 X はハロゲン、好ましくは塩素もしくは臭素原子を示し、 Q は水素もしくはアルカリ金属、好ましくはナトリウムもしくはカリウム原子を示す。上記反応式における中間化合物および工程は、本出願人による特許出願T693、ヨーロッパ特許出願第89202159.3号および英国特許出願第8820607.3号の主題である。

【0014】以下、実施例により本発明をさらに説明する。

実施例1

1-(4-クロロベンジル)-4,4-ジメチルシクロヘキシ-1-エン-3-オンの製造

($n=1$, $R=4\text{-Cl}$, $R^1=R^2=\text{CH}_3$, $R^3=\text{H}$, R^5 および R^7 = 単一C-C結合, $R^8=\text{H}$)

(a) 1-(4-クロロベンジル)-4,4-ジメチルシクロヘキシ-2-エン-1-オールの製造

ジエチルエーテル (200 ml) における塩化4-クロロベンジル (266 g, 1.65 mol) の溶液を、ジエチルエーテル (700 ml) におけるマグネシウム (42 g, 1.73 mol) の攪拌混合物にゆっくり添加して混合物を還流状態に維持した。この混合物を、添加が完了した後、さらに20分間加温した。次いで、ジエチルエーテル (60 ml) における4,4-ジメチルシクロヘキシ-2-エン-1-オン (226 g, 1.82 mol) の溶液を30分間かけて滴下し、混合物を還流状態に維持すると共に混合物を1晩撹拌した。次いで、混合物を水 (250 ml) および塩酸 (5M, 500 ml) で反応停止させ、ジエチルエーテル (3×400 ml) で抽出し、重炭酸ナトリウム溶液 (5% w/v) にて1回および水で1回逆洗し、次いで無水硫酸マグネシウムで脱水した。

次いで溶剤をフラッシュ除去して369gの1-(4-クロロベンジル)-4,4-ジメチルシクロヘキシー-2-エン-1-オールを油状物として得た。

NMR (CDCl₃; 溶剤中、基準としてテトラメチルシラン) 特性ピーク: δ (ppm) 0.90, 0.99 (3H, シングレット), 2.78 (2H, シングレット), 5.40 (1H, ダブルレット, $J=11\text{Hz}$), 5.60 (1H, ダブルレット, $J=11\text{Hz}$), 7.17 (2H, ダブルレット, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (2H, ダブルレット, $J=8\text{Hz}$).

【0015】(b) 1-(4-クロロベンジル)-4,4-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-3-オンの製造
40/60石油 (40ml) における工程 (a) で得られた1-(4-クロロベンジル)-4,4-ジメチルシクロヘキシー-2-エン-1-オール (368g, 1.47モル) の溶液を、一定の流れとして、希硫酸 (250g, 2.6モル, 水1.5リットル) における98%硫酸における重クロム酸ナトリウム (217g, 0.74モル) の溶液に添加した。次いで反応混合物を10~30℃の温度に保ち、40分間攪拌した。水 (500ml) とジエチルエーテル (700ml) とを添加し、水層をジエチルエーテル (2×700ml) で2回抽出した。次いで有機相を合し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1×500ml) と水 (1×500ml) とで逆洗した。次いで溶剤をフラッシュ除去して、349gの粗製1-(4-クロロベンジル)-4,4-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-3-オンをベージュ色の粒状固体として得た。石油におけるトリチル化は所望生成物の純粋試料を与えた。融点87~90℃。

【0016】実施例2

1-(4-クロロベンジル)-1,2-エポキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサン-3-オンの製造
($n=1$, $R=4-Cl$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$, R^6 および $R^7=-O-$, $R^8=H$)

上記実施例1に記載したように得られた1726g (6.945モル) の粗製1-(4-クロロベンジル)-4,4-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-3-オンとエタノール (8630ml) とを20リットルの反応器に充填し、40℃まで加温して透明な淡橙色溶液を得た。次いで反応混合物を18℃まで冷却し、20% (w/v) の水酸化ナトリウム (650ml) を冷却 (氷/水) しながらかゆつきり添加して、この温度を維持した。反応混合物を11~20℃の温度に保ちながら30% (w/v) の過酸化水素水溶液 (794ml, 7モル) を1時間かけて添加し、次いで混合物を1晩攪拌した。次いで水 (16リットル) を氷冷しながら添加し、反応混合物を15分間攪拌した。遠心分離に続き水 (4×2.5リットル) で洗浄してオフホワイト色の固体を得、これを次いで風乾して1634gの1-(4-クロロベン

ジル)-1,2-エポキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサン-3-オンを得た。融点69~70℃。

【0017】実施例3

1-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-3-オンの製造
($n=1$, $R=4-Cl$, $R^1=R^2=CH_3$, $R^3=H$, R^6 および $R^7=$ 単一C-C結合, $R^8=OH$)

上記実施例2で得られた38.7g (146ミリモル) の1-(4-クロロベンジル)-1,2-エポキシ-4,4-ジメチルシクロヘキサン-3-オンを、 t -ブタノール (200ml) におけるカリウム t -ブトキシド (33g, 294ミリモル) のスラリーに40℃にて添加した。この混合物を次いで60℃まで加温し、かつ2時間攪拌した後氷で冷却すると共に水 (50ml) で反応停止させた。次いで5Mの塩酸 (100ml) を徐々に添加し、次いで水 (300ml) を添加した。次いで混合物を0℃まで冷却し、濾過し、残留物を水 (100ml) で洗浄した。40℃にて減圧下に乾燥することにより36.3gの1-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-3-オンを得た。融点80~82℃。

【0018】実施例4

1-(4-クロロベンジル)-4,4,6-トリメチルシクロヘキシー-1-エン-3-オンの製造
($n=1$, $R=4-Cl$, $R^1=R^2=R^3=CH_3$, R^6 および $R^7=$ 単一C-C結合, $R^8=H$)

(a) 1-(4-クロロベンジル)-4,4,6-トリメチルシクロヘキシー-2-エン-1-オールの製造
ジエチルエーテル (300ml) におけるマグネシウム切屑 (66g, 2.73グラム原子) のスラリーに、ジエチルエーテル (1500ml) における塩化4-クロロベンジル (418g, 2.6モル) の溶液を、緩やかな還流を維持するような速度で添加した。さらに30分間の後、ジエチルエーテル (350ml) における4,4,6-トリメチルシクロヘキシー-2-エン-1-オン (340g, 2.46モル) の溶液を添加し、再び緩やかな還流を維持した。1時間の後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (4リットル) 中に添加し、相を分離させた。エーテル相を水 (1リットル) で逆洗し、これを直接に次の反応に使用した。1-(4-クロロベンジル)-4,4,6-トリメチルシクロヘキシー-2-エン-1-オールの小部分を単離して特性化した (ガスクロマトグラフィー分析は、ほぼ等しい量における2種の異性体を示した)。

NMR (CDCl₃; 溶剤中、基準としてテトラメチルシラン) 特性ピーク: δ (ppm) 0.75, 0.95, 1.00, 1.02, 1.05, 1.07, 1.09 (全9H), 2.00 (1H, マルチブレット), 2.57, 2.79 (2H, AB, $J=12\text{Hz}$), 2.69, 2.94 (2H, AB, $J=12\text{Hz}$), 4.94 (1H, ダブル

ト、 $J=10\text{Hz}$ ）、5.34 (1H, ダブルット、 $J=10\text{Hz}$)、7.1-7.4 (4H)。

【0019】(b) 1-(4-クロルベンジル)-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-1-エン-3-オンの製造

希硫酸 (428g、水2.5リットルにおける98%硫酸) における重クロム酸ナトリウム (281g、0.943モル) の溶液を、工程 (a) で得られた1-(4-クロルベンジル)-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-2-エン-1-オールのエーテル溶液に添加した。次いで反応混合物を50~60℃まで3~4時間かけて加熱し、次いで冷却し、水 (2リットル) およびジエチルエーテル (1リットル) で反応停止させた。相を分離させ、有機相を20% (w/v) の水酸化ナトリウム (2×500ml) で洗浄して透明な淡褐色溶液を得た。溶剤をストリッピング除去して結晶固体と油状物との混合物を得、次いでこれを60/80石油 (1リットル) で0℃にてトリチル化し、さらに濾過して315gの1-(4-クロルベンジル)-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-1-エン-3-オンを結晶質の白色固体として得た。融点76~77℃。

【0020】実施例5

1-(クロルベンジル)-1,2-エポキシ-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-3-オンの製造

($n=1$, $R=4-Cl$, $R^1=R^2=R^3=CH_3$, R^5 および $R^7=-O-$, $R^6=H$)

上記実施例4で得られた1-(クロルベンジル)-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-3-オン (315g、1.2モル) をメタノール (1500ml) に添加し、混合物を40℃まで加温して透明な黄色溶液を得た。次いで、この溶液を10℃まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液 (水112ml中25g) を10分間かけて添加した。反応混合物の温度を15~20℃に維持しながら30% (w/v) の過酸化水素水溶液 (138ml、1.2モル) を30分間かけて添加し、次いで混合物を

1晩攪拌した。次いで、さらに30mlを添加し、混合物を2.5時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮すると共に、水 (2リットル) およびジエチルエーテル (1.5リットル) で希釈した。次いで水層をジエチルエーテル (2×0.5リットル) で抽出し、脱水し、さらに溶剤をフラッシュ除去して1-(4-クロルベンジル)-1,2-エポキシ-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-3-オンを結晶質の白色固体 (271g) として得た。融点58~59℃。

10 【0021】実施例6

1-(4-クロルベンジル)-2-ヒドロキシ-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-1-エン-3-オンの製造

($n=1$, $R=4-Cl$, $R^1=R^2=R^3=CH_3$, R^5 および $R^7=$ 単一C-C結合, $R^6=O$ H)

フレーク状の水酸化カリウム (30.4g、3当量) を、*t*-ブタノール (200ml) における上記実施例5で得られた1-(4-クロルベンジル)-1,2-エポキシ-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-3-オン (43g、0.154モル) の溶液に40~50℃にて添加し、次いで混合物を3時間にわたり還流させた。ガスクロマトグラフィーは所望の1-(4-クロルベンジル)-2-ヒドロキシ-4,4,6-トリメチルシクロヘキサン-1-エン-3-オンの存在を示し、その小部分を特性化すべく油状物として単離した。

NMR (CDCl₃, 溶剤中、基準としてテトラメチルシラン) 特性ピーク: δ (ppm) 1.04 (3H, ダブルット、 $J=7\text{Hz}$)、1.08、1.16 (3H, シングレット)、1.57 (1H, 二重ダブルット、 $J=10, 13\text{Hz}$)、1.72 (1H, 二重ダブルット、 $J=5, 13\text{Hz}$)、2.51 (1H, マルチレット)、3.41、3.92 (2H, AB、 $J=15\text{Hz}$)、6.31 (1H, 幅広シングレット)、7.12、7.23 (2H, AB、 $J=9\text{Hz}$)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C07C 49/784		7330-4H		
65/36		8930-4H		
69/76	A	7306-4H		
205/45		6917-4H		
225/22		6742-4H		
233/33		7106-4H		
255/56		7330-4H		
317/24		8217-4H		
323/22		8217-4H		
C07D 303/32		7822-4C		

(72)発明者 ボール・ハワード・プリナー
イギリス国ケント州 シーティー4 8イ
ーワイ、キャンターベリー、モラツシュ、
シヨツテンデン・ロード、ヴィカレッジ・
コテージ 1